

Iponatriemia ed esercizio fisico

C. Urso, S. Bruccheri, G. Caimi

Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica. Facoltà di Medicina e Chirurgia. Università degli Studi di Palermo, Italia

Riassunto

L'iponatriemia associata ad esercizio fisico (EAH) è una evenienza degli sport di resistenza che può esitare in gravi manifestazioni cliniche quali l'edema cerebrale o l'insufficienza respiratoria. L'EAH è una iponatriemia diluizionale, variante della secrezione inappropriata di ADH (SIADH), caratterizzata da una concentrazione plasmatica di sodio inferiore a 135 mEq/l. Il sesso femminile e la durata delle competizioni si associano a più elevato rischio di iponatriemia. L'incidenza di iponatriemia, infatti, aumenta con la durata dell'attività in special modo dopo 4-8 ore dall'inizio della gara. Le donne sembrano presentare un rischio maggiore rispetto agli uomini. I meccanismi fisiopatologici che ne sono alla base comprendono l'aumentata perdita di sodio con la sudorazione e l'eccessivo introito di fluidi ipotonici durante e dopo l'evento sportivo. Nella genesi dell'EAH sembra avere un ruolo determinante l'inadeguata secrezione di AVP mediata da stimoli non osmotici, tra i quali l'IL-6. Accorgimenti per la prevenzione dell'iponatriemia comprendono l'educazione degli atleti ad un consumo adeguato di fluidi e il monitoraggio delle variazioni del peso corporeo. In seguito all'identificazione dello squilibrio elettrolitico è necessaria una restrizione idrica e un trattamento con infusione di soluzione ipertonica al 3% soprattutto nei casi di iponatriemia severa. L'efficacia degli antagonisti dei recettori V2 necessita di ulteriori approfondimenti. *Clin Ter 2012; 163(5):e349-356*

Parole chiave: iponatriemia, sport, EAH, SIADH, IL-6, AVP, recettori V2

Introduzione

L'iponatriemia è uno squilibrio elettrolitico caratterizzato da concentrazioni plasmatiche di sodio inferiori a 135 mEq/L nell'adulto e di 130 mEq/L nel bambino. È lo squilibrio che si riscontra più comunemente nei soggetti ospedalizzati con un'incidenza pari al 15-22% per valori di sodio plasmatico inferiori a 135 mEq/L e allo 1-4% per valori inferiori a 130 mEq/L (1, 2). Esso si associa ad un incremento sia della mortalità che della morbidità (3); L'iponatriemia che può essere determinata da perdita di sodio o da eccesso di fluidi, viene classificata in ipovolemica, euolemica o ipervolemica.

Abstract

Hyponatremia and physical exercise

Exercise Associated Hyponatremia (EAH) is an occurrence of endurance sports that can cause severe clinical manifestations such as cerebral edema or respiratory failure. EAH is a dilutional hyponatremia, variant of SIADH, characterized by a plasma concentration of sodium lower than 135 mEq/l. Female gender and the duration of the competitions are associated with higher risk of hyponatremia. The incidence of hyponatremia, in fact, increases with duration, especially 4-8 hours after the start of the race. Women seem to be at greater risk than men. The pathophysiological mechanisms include increased loss of sodium through sweating and excessive intake of hypotonic fluids during and after the sporting event. In the genesis of EAH seems to have a decisive role the inadequate secretion of AVP by non osmotic stimuli, including IL-6. Indications for the prevention of hyponatremia include education of athletes for adequate consumption of fluids and monitoring of changes in body weight. Following the identification of electrolyte imbalance, the treatment requires a water restriction and infusion of hypertonic solutions 3%, especially in cases of severe hyponatremia. The effectiveness of the V2 receptor antagonists needs further investigation. *Clin Ter 2012; 163(5):e349-356*

Key words: AVP, EAH, IL-6, hyponatraemia, sports, SIADH, V2 receptor

Una prolungata e intensa attività fisica induce una serie di alterazioni bioumorali quali l'ipomagnesemia, l'ipokaliemia, l'iponatriemia, l'incremento dei livelli di urea e di creatinina. L'iponatriemia è il disordine elettrolitico più frequente che insorge dopo prolungata attività fisica e i fattori che predispongono ad essa sono: prolungato esercizio ad alta intensità in ambiente caldo, aumentata perdita di sodio associata a un elevato contenuto di sodio nel sudore in soggetti non allenati, alimentazione a basso contenuto di sodio, eccessivo introito di fluidi ipotonici durante l'evento sportivo (4).

Definizione e incidenza

L'iponatriemia associata ad esercizio (EAH) viene definita come un disordine elettrolitico che si verifica durante e fino a 24 ore dopo una attività fisica prolungata. Si manifesta soprattutto in quegli atleti che partecipano a gare di resistenza quali la maratona (42,2 Km), e il triathlon (3,8 Km di nuoto, 180 Km di ciclismo, 42,2 Km di corsa); queste sono attività di tipo aerobico di elevata intensità che durano tra le 6 e le 8 ore, sebbene l'iponatriemia possa manifestarsi già dopo 4 ore di attività (5).

Più del 10% degli atleti presenta iponatremia con livelli di Na^+ <135 mEq/L ma i sintomi sono spesso presenti solo per livelli di natremia <125 mEq/L (6).

La maggior parte degli atleti che sviluppano iponatriemia sono asintomatici o presentano sintomi quali vertigini, cefalea, sonnolenza e nausea. Possono verificarsi, tuttavia, gravi manifestazioni quali convulsioni, edema cerebrale e morte. Iponatremia sintomatica è stata osservata nello 0,1-4% degli atleti sottoposti a prolungata attività fisica e nel 9% degli atleti impegnati in gare di ultrasostenza; di questi ultimi il 27% richiedeva cure mediche specifiche. Circa il 30% degli atleti che parteciparono, nel 1984, all'Ironman Triathlon manifestarono sintomi riconducibili all'iponatriemia e gli stessi si manifestarono più di frequente al termine della gara o durante la fase di recupero. Uno studio che comprendeva più di 18000 atleti partecipanti a gare di ultraendurance ha evidenziato che circa il 9% degli atleti colpiti da collasso cardiocircolatorio, durante o nelle fasi successive alla competizione, presentava iponatriemia (7); gli atleti avevano introdotto il più delle volte liquidi a basso contenuto di cloruro di sodio (inferiore a 6,8 mmol/l) (8).

Il sesso femminile e la durata delle competizioni si associano a più elevato rischio di iponatremia (9). L'incidenza di iponatriemia, infatti, aumenta con la durata dell'attività in special modo dopo 4-8 ore dall'inizio della gara. Le donne sembrano presentare un rischio maggiore rispetto agli uomini (7). La prevalenza di EAH non è più elevata negli atleti di ultrasostenza rispetto ai maratoneti (10). L'incidenza di EAH è più alta nelle donne rispetto agli uomini, tuttavia quando la stessa viene corretta per il BMI, la durata dell'esercizio e la variazione di peso, la differenza non è più significativa. Resta comunque documentata una maggiore predisposizione del sesso femminile allo sviluppo di iponatremia a causa degli effetti degli ormoni sessuali sulla Na^+/K^+ ATPasi che risulta inibita sia dagli estrogeni che dai progestinici (11, 12).

Fisiopatologia

La fisiopatologia dell'EAH non è del tutto chiarita, ma sembra dipendere dalla perdita di sodio con la sudorazione e conseguente disidratazione ed all'eccessivo introito di fluidi ipotonici, associato a squilibri neuro-umorali, che riducono l'escrezione dell'acqua libera (13, 14). L'esercizio di lunga durata condotto in condizioni di temperatura elevata può indurre una significativa perdita di sodio con la sudorazione che può attestarsi a più di 1 litro/h con una concentrazione/litro di sodio variabile da 20 a 100 mEq. L'introito di ingenti volumi di acqua produce uno spostamento del sodio

dal compartimento extracellulare all'acqua intestinale non assorbita, provocando una ulteriore diluizione del suo livello plasmatico (15). Il bilancio idroelettrolitico e l'osmolarità del plasma sono regolati dal rene e da sistemi ormonali che vedono in prima linea il ruolo dell'AVP. Lo sviluppo dell'iponatremia riflette i difetti nei meccanismi di regolazione ormonale e renale. Nel caso di EAH difetti nei meccanismi di diluizione renale, nel controllo ormonale dell'escrezione di acqua libera, e nell'introito di quantità eccessive di acqua concorrono allo sviluppo di ipo-osmolarità. Nella maggior parte degli atleti si riscontra una iponatremia diluizionale. L'eccessivo consumo di liquidi può essere indotto dalla sete, ma riflette soprattutto il comportamento condizionato che si basa sulle raccomandazioni di bere per evitare la disidratazione (16).

Esistono forti evidenze secondo le quali l'eccessivo introito idrico e la ritenzione di fluidi giocherebbe un ruolo essenziale nello sviluppo dell'iponatriemia (17). Speedy et al. (18) hanno riportato che il 73% dei casi di severa iponatriemia dopo il New Zealand Ironman Triathlon era il risultato di sovraccarico idrico. Noakes et al. (19) hanno osservato che gli atleti idratati con soluzioni ipotoniche, in associazione alle perdite di sodio con la sudorazione, erano più inclini allo sviluppo di iponatremia. Essi considerano appropriato un introito di circa 500 ml/h. È stato stimato che atleti con iponatremia sintomatica presentavano un eccesso di idratazione pari a 2-6 litri (20). L'International Marathon Medical Directors Association (IMMDA) raccomanda un introito idrico di 400-800 ml/h nei maratoneti (21).

Altri meccanismi responsabili dell'iponatriemia sarebbero l'eccessiva ritenzione di liquidi a causa di eccesso di ADH, la cui secrezione è regolata, come è noto, da stimoli osmotici e non osmotici (22, 23), dal deficit di mobilizzazione del sodio di deposito e la sua traslocazione nel tratto gastrointestinale (24).

Dopo l'ultramaratona sono stati messi in evidenza elevati livelli plasmatici di AVP indipendentemente dai livelli natriemici. Tali dati confermano la presenza di stimoli non osmotici responsabili dell'induzione della secrezione di AVP durante l'attività fisica. Tra questi certamente la contrazione del volume plasmatico, l'ipoglicemia, la temperatura corporea e l'IL-6 (25-29).

Per ciò che riguarda la secrezione osmotica di AVP, è stata accertata una correlazione positiva tra i livelli di AVP e la concentrazione plasmatica di sodio. Nei maratoneti l'incremento di 4 volte i livelli plasmatici di AVP dopo la gara è correlata ad un aumento di 6 mmol/l dei livelli di sodio, ad un calo ponderale del 5% e ad una diminuzione del volume plasmatico del 12% (30). Una contrazione del volume plasmatico pari a 8,5% dopo la gara è di per sé sufficiente a stimolare i barocettori e la secrezione di AVP (31).

Tra gli stimoli non osmotici che determinano la secrezione di AVP hanno un ruolo chiave i livelli di corticosterone, l'NT-proBNP e l'ossitocina. Nei maratoneti è stato accertato un incremento di 1,7 volte dei livelli di cortisolemia secondario alla stimolazione indotta dallo stress sull'asse ipotalamo-ipofisi con successiva stimolazione del processo di gluconeogenesi ed azione antiinfiammatoria (32, 33); è stata documentata inoltre una relazione inversa tra i livelli di BNP e AVP (34, 35).

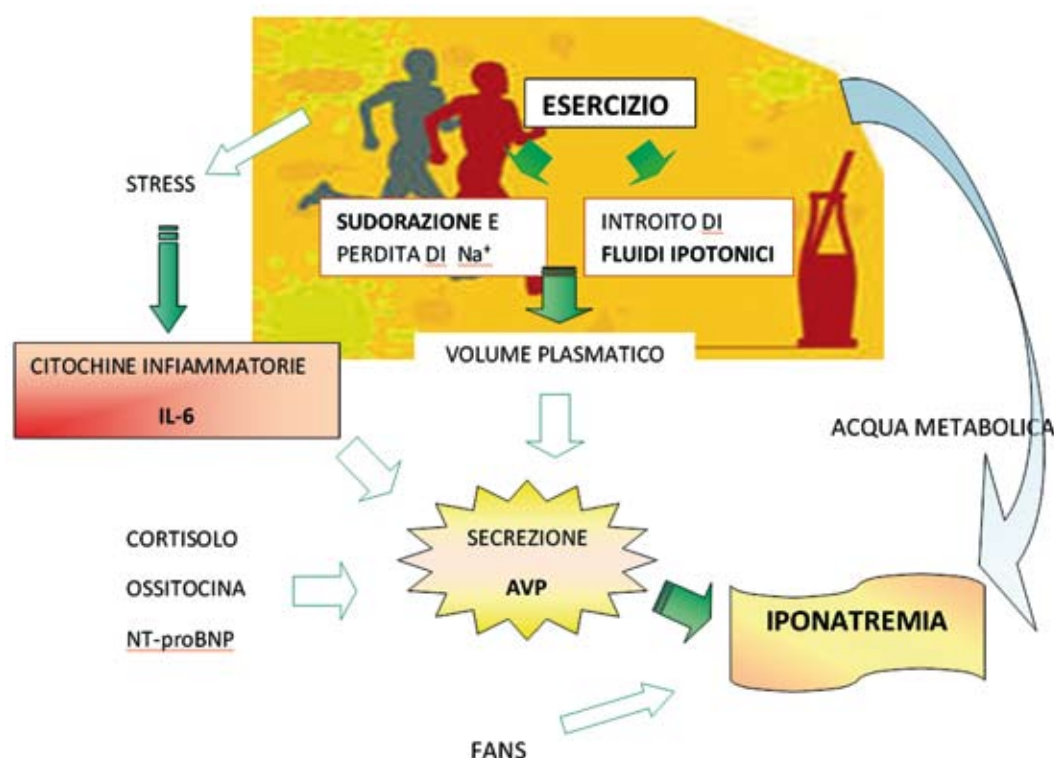


Fig. 1. Fisiopatologia dell'EAH.

Anche la concentrazione di ossitocina risulta aumentata dopo attività fisica. Il suo ruolo nella regolazione del bilancio del sodio non è univoco (36-38). Detti stimoli non osmotici sarebbero responsabile del 47% della secrezione di AVP (39). Allo sviluppo di EAH contribuisce anche l'acqua prodotta dal metabolismo; un uomo di 70 Kg produce in media circa 3 litri di acqua attraverso il metabolismo glucidico e lipidico (40) come sintetizzato nella Figura 1.

L'EAH è stata descritta per la prima volta a Duban, in Sud Africa nel 1981 e nel 1985 in quattro atleti che partecipavano a gare di durata maggiore di sette ore. Prima di tale evento veniva sconsigliato di bere durante l'esercizio e ciò comportava maggiore rischio di ipernatriemia. Successivamente la tendenza a raccomandare maggiore consumo di fluidi ha determinato un incremento dell'incidenza di iponatriemia negli atleti che privilegiano le attività di resistenza; questa risulta essere fino al 18% nei maratoneti e triatleti (41-43).

Si ribadisce che fattori favorevoli all'iponatriemia sono la ridotta massa corporea, il sesso femminile, lo scarso allenamento, l'intensa sudorazione e l'eccessivo introito di fluidi ipotonici (maggiore di 400-800 ml/h) (44-46). È stata stimata nei maratoneti una sudorazione superiore ai 1800 ml/h il cui contenuto sodico è nel range di 25-75 mEq/L; se l'introito di fluidi eccede le perdite si sviluppa iponatriemia. Durante un'intensa attività fisica l'assunzione di bevande contenenti carboidrati ed elettroliti aiuta a mantenere ottimali livelli di glicemia, riduce il meccanismo della sete e diminuisce il rischio di iponatriemia. Durante l'esercizio prolungato è raccomandato un introito di fluidi di 500 ml/h comprendente 0,5-0,7 g/L di sodio. Una restrizione dell'introito idrico tale

che non superi le perdite attribuibili alla sudorazione, riduce il rischio di iponatriemia diluizionale. Gli atleti dovrebbero inoltre valutare il peso corporeo prima e dopo l'evento sportivo in modo da determinare l'entità ideale della reidratazione (47). Il più importante fattore associato a iponatriemia è infatti l'aumento ponderale durante la gara che correla con l'eccessivo introito idrico (48, 49). Esiste, inoltre, una relazione inversa tra la concentrazione di sodio e la percentuale di variazione del peso durante la gara (50-52). Non ci sono evidenze che l'aumento di peso durante l'esercizio migliori la performance; gli atleti sarebbero invece predisposti allo sviluppo di sintomi gastrointestinali e encefalopatia (53, 54). Gli atleti con un guadagno di peso > del 4% hanno il 45% di probabilità di sviluppare encefalopatia (55). È stato evidenziato il ruolo di modeste variazioni del volume extracellulare nella genesi dell'encefalopatia iponatriemica. La contrazione dell'ECF negli atleti che mantengono il peso durante la gara permette che i livelli di sodio rimangano costanti nonostante le perdite riferibili alla sudorazione. Il consumo di bevande sportive non protegge dallo sviluppo di iponatriemia poiché queste sono in genere ipotoniche con un contenuto medio di sodio pari a 18 mmol/l. (56, 57).

I fattori che influenzano la sudorazione durante l'esercizio sono la condizione di aerobio/anaerobiosi, la temperatura ambientale, l'umidità, l'intensità dell'esercizio, la massa corporea e le caratteristiche dell'abbigliamento. La sudorazione stimata nei giocatori di football americani è di circa 2 l/h; essi assumerebbero una quantità di fluidi pari a 8,8-19 l/die con rischio di iponatriemia. È stata più frequentemente riscontrata emodiluizione nei velocisti rispetto ai giocatori

di football nei quali si osserva spesso emoconcentrazione. Questa differenza potrebbe essere spiegata dal tipo di attività aerobica dei velocisti o dall'acclimatazione ma potrebbe essere dovuta all'inadeguato introito idrico nei giocatori di football rispetto ai velocisti. I giocatori di football paragonati ai velocisti presentano una maggiore percentuale di massa grassa e un ridotto rapporto superficie/massa grassa, una minore attività aerobica e una maggiore sudorazione. Essi necessitano di un introito giornaliero di fluidi di circa 12 litri con il rischio di iponatriemia in caso di ridotta assunzione di sodio con la dieta (58). Una perdita di sudore pari al 2-3% del peso corporeo causa un sensibile decremento del volume plasmatico; un calo ponderale di 0,45 Kg corrisponde a circa 450 ml di deficit di volume plasmatico da disidratazione. Le variazioni del peso corporeo rappresentano la misura sia della perdita di acqua che si è verificata durante l'esercizio che dell'adeguatezza della reidratazione durante e dopo l'allenamento o l'evento sportivo. Ogni 453 g di riduzione ponderale rappresenta una perdita per disidratazione di circa 450 ml di acqua. Per ottenere il ripristino del bilancio dei liquidi, la quantità dei fluidi da ingerire deve superare la quantità di sudore eliminato (generalmente dal 25% al 50%), tuttavia se la bevanda assunta non contiene un contenuto di sodio sufficientemente elevato (59), un'eccessiva quantità di liquidi ingeriti incrementa la diuresi senza beneficio alcuno per la reidratazione. L'acqua assorbita a livello intestinale diluisce la concentrazione plasmatica di sodio mentre una diminuzione dell'osmolarità plasmatica favorisce la diuresi e interrompe il meccanismo della sete che è sodio-dipendente. Il mantenimento di una concentrazione di sodio relativamente alta, aggiungendo una moderata quantità di sodio ai liquidi ingeriti sostiene lo stimolo della sete e ripristina più rapidamente il volume plasmatico. L'attività prolungata svolta in condizioni di elevata temperatura provoca la perdita di un quantitativo di sodio pari a 13,17 g/die (2,3-3,4 g/l sudore). Un moderato esercizio fisico generalmente produce una perdita di sudore quantificabile in 0,5-1,5 litri/h. Perdite più significative si verificano durante molte ore di esercizio intenso svolto in ambiente non adeguato. Anche durante attività fisica svolta in condizioni ambientali termicamente più favorevoli come il nuoto e lo sci di fondo si verificano consistenti perdite di liquidi con la sudorazione (60). L'acqua eliminata attraverso la sudorazione in un atleta acclimatato raggiunge un massimo di circa 3 l/h durante esercizio fisico intenso. I maratoneti di elite subiscono una perdita di liquidi superiore a 5 litri durante la competizione (6 al 10% della massa corporea). Per i maratoneti amatoriali la perdita media di liquidi raramente supera i 500 ml/h. In condizioni di clima temperato nei calciatori è stata evidenziata una perdita pari a circa 2 litri durante i 90 minuti di una gara disputata a una temperatura di 10° C (61). La concentrazione di sodio nel sudore è compresa tra 15-65 mEq/l. La disidratazione rappresenta un rischio anche durante attività fisica svolta in condizioni di bassa temperatura. L'aria fredda è meno umida di quella calda, di conseguenza un maggior volume di liquidi abbandona l'albero bronchiale quando l'aria fredda e asciutta viene pienamente umidificata e riscaldata dalla temperatura corporea, causando una perdita di liquidi pari a circa 1 litro/24 h.

L'ipertermia è stata riconosciuta essere causa di alterato stato mentale dopo la maratona. Una inadeguata reinte-

grazione dell'acqua altera la prestazione e può creare uno squilibrio del bilancio idro-elettrolitico e della temperatura. L'ingestione di liquidi durante l'attività fisica incrementa il flusso ematico verso la cute assicurando, indipendentemente dalle variazioni della volemia, un maggiore e più efficace raffreddamento prevenendo quindi l'ipertermia (62).

Lo sviluppo di iponatremia è correlata alla durata dell'esercizio. Gli atleti impegnati per un tempo superiore a 4 ore hanno un rischio più alto di sviluppare iponatremia indipendentemente dagli altri fattori concomitanti. Ciò potrebbe essere relato ad una maggiore perdita di sodio e ad un maggiore introito di acqua. Un basso BMI sembra essere un fattore di rischio a seguito di ingestione di grandi quantità di liquidi in proporzione alla massa corporea e all'acqua totale (52, 63).

Gli atleti che fanno uso di FANS o COXIBs sarebbero più predisposti allo sviluppo di iponatriemia (64), l'entità della quale risulterebbe inversamente correlata alla variazione ponderale (65). Tali farmaci sembrano potenziare l'effetto dell'ADH a livello del dotto collettore, inibire la sintesi di prostaglandine a livello renale e ridurre la filtrazione glomerulare, compromettendo la funzione renale e la capacità di diluizione. In uno studio condotto su triatleti il cui 30% faceva uso di FANS, è stata dimostrata una chiara associazione tra assunzione di detti farmaci ed iponatremia. Durante l'esercizio la capacità di diluizione del rene risulta ridotta. Nel corso dell'esercizio si evidenzia infatti un maggiore rilascio di catecolamine e angiotensina II che determina un maggiore riassorbimento di sodio e acqua nel tubulo prossimale, riducendo la quota di filtrato disponibile nei segmenti distali con minore escrezione di acqua libera (66).

Durante l'attività fisica, l'aumento di citochine infiammatorie (67), specie l'IL-6, stimolerebbe in modo diretto il rilascio di ADH (68). Una prolungata attività fisica di resistenza induce una risposta immune e flogistica ed uno stress ossidativo, come suggerito dall'evidenza di un incremento dei livelli di GSSG (glutathione ossidato) (69). Nei maratoneti 24 h dopo la fine della gara è possibile riscontrare, infatti, un aumento della conta leucocitaria con neutrofilia, un aumento di circa 30 volte dei livelli di IL-6 e di circa 20 volte i livelli di PCR (70). I livelli di IL-6 aumentano in maniera esponenziale con l'intensità e la durata dell'esercizio. Anche la rhabdmiolisi e il conseguente aumento dei livelli sierici di CK correla con i livelli di IL-6 (68). È stata evidenziata, inoltre, una correlazione positiva con i livelli sierici di FFA e HDL-colesterolo suggerendo un ruolo di tale citochina nel turnover lipidico (71). Essa sarebbe coinvolta inoltre nell'omeostasi glucidica. L'attivazione del gene per IL-6 sarebbe sensibile al contenuto di glicogeno muscolare; bassi livelli di glicogeno inducono la trascrizione del gene dell'IL-6. Il consumo di carboidrati durante esercizio riduce l'incremento dei livelli di IL-6 (72). È stata inoltre descritta una predisposizione genetica all'insorgenza di EAH correlata alla presenza di un polimorfismo del promoter per il gene dell'IL-6 (73) (Fig. 2).

In uno studio condotto da Noakes et al. (55), il 70% degli atleti iperidratati non ha sviluppato EAH, suggerendo la presenza di meccanismi in grado di proteggerli dallo sviluppo di iponatriemia. Alcuni atleti mobilitano il sodio di deposito osmoticamente inattivo presente sia a livello dell'osso che delle cartilagini. I fattori che regolano lo scambio di sodio

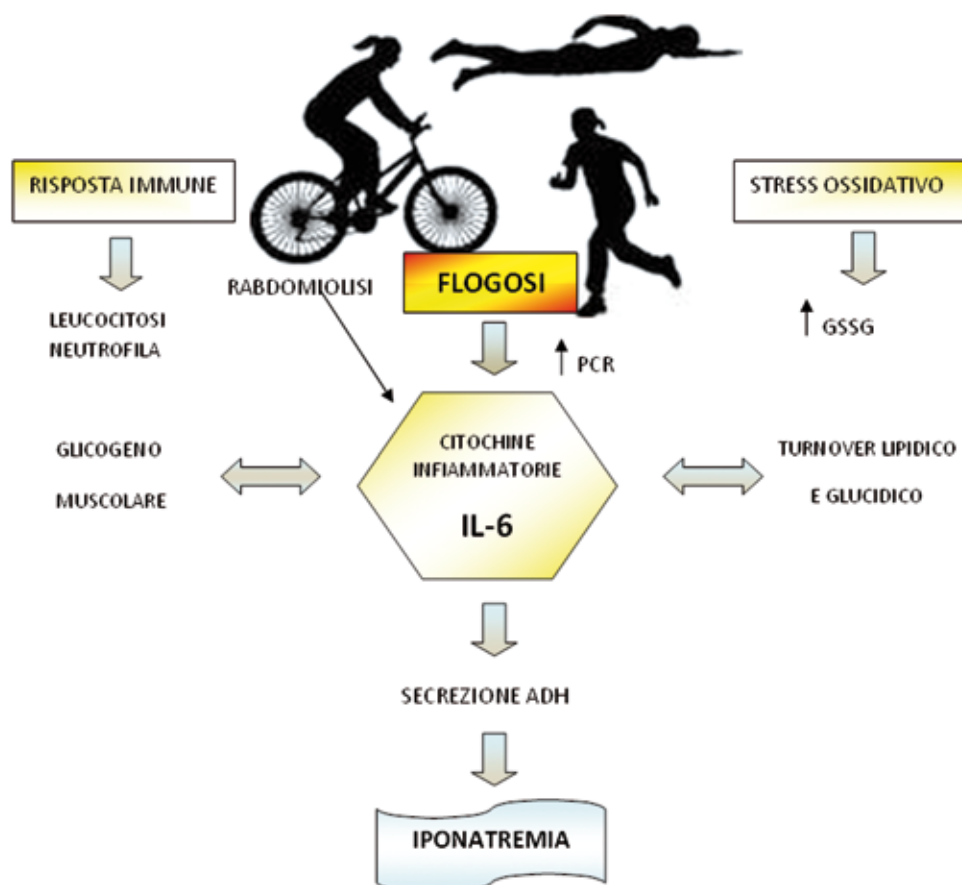


Fig. 2. Esercizio fisico e flogosi, ruolo dell'IL-6.

in questi distretti sono poco chiari ma al riguardo sembrano coinvolti tra l'altro fattori ormonali quali l'angiotensina e l'aldosterone; tale meccanismo è in grado di mobilitare fino a 700 mmol di sodio (74, 75).

Caratteristiche cliniche

Le manifestazioni cliniche dell'iponatriemia sono legate sia all'entità della diminuzione della concentrazione plasmatica di sodio che alla velocità con cui essa si instaura. La maggior parte degli atleti sono asintomatici o presentano sintomatologia lieve caratterizzata da astenia, vertigini, cefalea, nausea e vomito. Hew et al. (76) hanno osservato che il sintomo più comune nei maratoneti è il vomito. Per valori di natremia <126 mmol/l si riscontrano manifestazioni cliniche più severe quali l'edema polmonare e l'edema cerebrale, fino al coma e alla morte. Ogni atleta che presenta segni e sintomi compatibili con iponatriemia dovrebbe essere sottoposto a screening per EAH mediante dosaggio della natremia. Sono state descritte differenze tra il contenuto venoso e arterioso di sodio. Shafiee et al. (77) hanno dimostrato che il contenuto arterioso di sodio può essere inferiore rispetto a quello venoso. La misurazione della concentrazione di sodio venoso può quindi sottostimare

la severità dell'iponatriemia. Durante la gara si assiste ad un minore assorbimento di acqua a livello intestinale che viene invece riassorbita velocemente subito dopo, riducendo rapidamente i livelli di sodio. A livello venoso è stato evidenziato, inoltre, un aumento transitorio della natremia in seguito all'incremento dell'acido lattico muscolare che determina uno spostamento dell'acqua in questo comparto e ciò potrebbe non rendere evidente l'iponatriemia (77).

La prevenzione dell'EAH è basata sull'educazione degli atleti riguardo ai rischi di un consumo eccessivo di liquidi. Le raccomandazioni principali sono: *a.* bere solo in base alla sete e non più di 400-800 ml/h, *b.* stimare le perdite di sudore ogni ora durante la gara, *c.* evitare di consumare quantità maggiori di liquidi. Ciò è facilitato da misurazioni seriali del peso corporeo con l'obiettivo di mantenere il peso o addirittura terminare la gara con un peso lievemente inferiore (78).

Il consumo eccessivo di bevande sportive riduce il tasso di diminuzione del sodio sierico ma non protegge dall'EAH; esse sono ipotoniche e hanno un contenuto di sodio che oscilla dai 10 ai 20 mmol/l. L'American College of Sports Medicine raccomanda un consumo variabile da 0,5 a 0,7 g di sodio/L di acqua per sostituire il sodio eliminato con la sudorazione (79). È raccomandato generalmente un introito di 600-1200 ml/h (80) sebbene le linee guida dell'United

States Track and Field raccomandino un introito idrico durante l'esercizio di 400-800 ml/h. Secondo l'American College of Sports Medicine questo dovrebbe aggirarsi su 1200 ml/h ed entrambe queste indicazioni risultano inferiori ai 1800 ml/h proposti da United States Army (79, 81-83). Nelle donne un consumo di un litro/ora di fluidi durante 4 ore di corsa è sufficiente a causare un sovraccarico di fluidi, per cui si raccomanda un introito di sodio di 680 mg/h al fine di ridurre al minimo il rischio di iponatremia (84).

Terapia

La strategia terapeutica dell'EAH dipende dall'entità dei sintomi. La maggior parte delle forme di iponatremia lieve e richiede solo restrizione idrica. L'idratazione con soluzione fisiologica 0,9% dovrebbe essere riservata agli atleti che manifestano segni clinici di ipovolemia. Il monitoraggio della natriuria e della kaliuria e l'escrezione di acqua libera possono essere utili, escludendo da tale trattamento i soggetti con ridotta escrezione.

Il trattamento dell'iponatremia grave <120 mmol/l prevede l'infusione di soluzione salina ipertonica. Non esiste un consensus generale sulla quantità di soluzione ipertonica da infondere. È stata suggerita una infusione di 100 ml di soluzione salina al 3% in 10 minuti con incremento della natremia pari a 2-3 mmol/L in atleti che presentano sintomi di iponatremia severa. Un protocollo per infusione di soluzione ipertonica al 3% a 1 ml/Kg /h (massimo 75-100 ml/h) è stato impiegato nella Maratona di Boston del 2005. Un bolo di 100 ml di soluzione ipertonica è stata praticata in velocisti in coma nella prevenzione della progressione dell'insufficienza respiratoria e del danno cerebrale. L'uso di soluzione ipertonica deve essere continuato in ambiente ospedaliero fino a 1-2 ml/Kg/h con un monitoraggio degli elettroliti sierici e dell'escrezione urinaria di sodio e potassio (85-87). L'aggiunta di un diuretico dell'ansa può essere preso in considerazione per indurre produzione di urine ipotoniche se sono presenti segni di sovraccarico di volume.

Negli ultimi anni è stato evidenziato il ruolo degli inibitori dei recettori della vasopressina (VRA) o acquaretici soprattutto nella terapia dell'iponatremia da SIADH, cirrosi epatica scompensata e scompenso cardiaco. L'uso di tali farmaci nell'EAH non è stato ancora validato. Tale trattamento potrebbe indurre una eliminazione rapida di acqua libera con rischio di ipernatremia (88-90); l'infusione di soluzione ipertonica rimane dunque la terapia di scelta.

Conclusioni

L'EAH e l'encefalopatia ad essa correlata sono possibili complicanze di gare di resistenza che si verificano in atleti sani. Tali condizioni possono essere fatali quando non prontamente riconosciute e trattate. La fisiopatologia di tale squilibrio elettrolitico include sia fattori legati all'ambiente che alterazioni dei sistemi di controllo ormonali che evidenziano l'alterata secrezione di AVP indotta da stimoli osmotici e non osmotici. Tra questi ultimi un ruolo sempre più significativo sembrano avere le citochine infiammatorie quali l'IL-6. I meccanismi fondamentali nello sviluppo di

EAH sono la perdita di sodio con la sudorazione e l'eccessivo introito di fluidi ipotonici nel tentativo di compensare la disidratazione. Una corretta prevenzione mira all'educazione degli atleti ad un corretto introito idrico ed alla valutazione delle variazioni del peso corporeo che sembrano correlare con lo sviluppo di iponatremia.

Bibliografia

1. Janin N, Verbalis JC. Evaluation and management of hyponatremia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:459-81
2. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, et al. Hyponatremia. A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102:164-8
3. Robert W Schier, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Cur Opin Crit Care* 2008; 14:627-34
4. Warburton D, Welsh RC, Haykowsky MJ, et al. Biochemical changes as a result of prolonged strenuous Exercise. *Br J Sports Med* 2002; 36:301-3
5. Armstrong LE et al. Symptomatic hyponatremia during prolonged exercise in heat. *Med Sci. Sports Exerc* 1993; 25:543
6. Noakes T. Hyponatremia in distance runners: fluid and sodium balance during exercise. *Curr Sports Med Rep* 2002; 1:197-207
7. Noakes TD, Norman RJ, Buck RH, et al. The incidence of hyponatremia during prolonged ultraendurance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22:165-70
8. Speedy DB, Faris JG, Hamlin M, et al. Hyponatremia and weight changes in an ultradistance triathlon. *Clin J Sport Med* 1997; 7:180-4
9. O Connor R. Exercise-induced hyponatremia: causes, risks, prevention and management. *Cleveland Clin J Med* 2006; 73:S3
10. Knechtle B, Gnädinger M, Knechtle P, et al. Prevalence of exercise-associated hyponatremia in male ultraendurance athletes. *Clin J Sport Med* 2011; 21(3):226-32
11. Fraser CL, Swanson RA: Female sex hormones inhibit volume regulation in rat brain astrocyte culture. *Am J Physiol Cell Physiol* 1994; 267:C909-C914
12. Hew TD, Chorley JN, Cianca JC, et al. The incidence, risk factors and clinical manifestations of hyponatremia in marathon runners. *Clin J Sports Med* 2003; 13:41-7
13. Goudie AM, Tunstall D, Kerins M. Altered mental status after a marathon. *N Engl J Med* 2005; 352:15
14. Winger JM, Dugas JP, Dugas LR. Beliefs about hydration and physiology drive drinking behaviours in runners. *Br J Sports Med* 2011; 45(8):646-9
15. Irving RA, Noakes TD, Buck R, et al. Evaluation of renal function and fluid homeostasis during recovery from exercise induced hyponatremia. *J Appl Physiol* 1991; 70:342
16. Noakes TD, Sharwood K, Collins M, et al. Perkins The dipsomania of great distance: water intoxication in an Ironman triathlete. *Br J Sports Med* 2004;38:e16
17. Noakes TD. Hyponatremia during endurance running: a physiological and clinical interpretation. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24:403-5
18. Speedy DB, Noakes TD, Rogers IR, et al. Hyponatremia in ultradistance triathletes. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:809-15

19. Noakes TD, Goodwin N, Rayner BL, et al. Water intoxication: a possible complication during endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17:370-5
20. Holtzhausen LM, Noakes TD. Collapsed ultraendurance athlete: proposed mechanisms and an approach to management. *Clin J Sport Med* 1997; 7:292-301
21. Noakes TD. Fluid replacement during marathon running. *Clin J Sport Med* 2003; 13:309-18
22. Hew-Butler T. Arginine vasopressin, fluid balance and exercise: is exercise-associated hyponatraemia a disorder of arginine vasopressin secretion? *Sports Med* 2010; 40(6):459-79
23. Hew-Butler T, Hoffman MD, Stuempfle KJ, et al. Changes in copeptin and bioactive vasopressin in runners with and without hyponatremia. *Clin J Sport Med* 2011; 21(3):211-7
24. Noakes TD, Sharwood K, Speedy D, et al. Three independent biological mechanisms cause exercise-associated hyponatremia: Evidence from 2,135 weighed competitive athletic performances. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:18550-5
25. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17:471-503
26. Robertson GL. Posterior pituitary. In: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology and metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1995; 385-432
27. Rowe JW, Shelton RL, Helderman JH, et al. Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. *Kidney Int* 1979; 16:729-35
28. Takamata A, Mack GW, Stachenfeld NS, et al. Body temperature modification of osmotically induced vasopressin secretion and thirst in humans. *Am J Physiol* 1995; 269(4 Pt 2):R874-R80
29. Gionis D, Ilias I, Moustaki M, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and interleukin-6 activity in children with head trauma and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:49-54
30. Rocker L, Kirsch KA, Heyduck B, et al. Influence of prolonged physical exercise on plasma volume, plasma proteins, electrolytes, and fluid-regulating hormones. *Int J Sports Med* 1989; 10:270-4
31. Hew-Butler T, Jordaan E, Kristin J, et al. Osmotic and Nono-smotic Regulation of Arginine Vasopressin during Prolonged Endurance Exercise *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6): 2072-8
32. Maron MB, Horvath SM, Wilkerson JE. Acute blood biochemical alterations in response to marathon running. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1975; 34:173-81
33. Duclos M, Corcuff JB, Pehourcq F, et al. Decreased pituitary sensitivity to glucocorticoids in endurance-trained men. *Eur J Endocrinol* 2001; 144:363-8
34. Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, et al. Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J* 2005; 150:1128-34
35. Makino S, Hashimoto K, Hirasawa R, et al. Central interaction between endothelin and brain natriuretic peptide on vasopressin secretion. *J Hypertens* 1992; 10:25-8
36. Verbalis JG, Mangione MP, Stricker EM. Oxytocin produces natriuresis in rats at physiological plasma concentrations. *Endocrinol* 1991; 128:1317-22
37. Williams TD, Abel DC, King CM, et al. Vasopressin and oxytocin responses to acute and chronic osmotic stimuli in man. *J Endocrinol* 1986; 108:163-8
38. Kostoglou-Athanassiou I, Treacher DF, Forsling ML. Is oxytocin natriuretic in man? *J Endocrinol* 1994; 143(Suppl O):39
39. Hew-Butler T, Dugas JP, Noakes TD, et al. Changes in plasma arginine vasopressin concentrations in cyclists participating in a 109-km cycle race. *Br J Sports Med* 2010; 44(8):594-7
40. Olsson KE, Saltin B. Variation in total body water with muscle glycogen changes in man. *Acta Physiol Scand* 1970; 80:11-8
41. Speedy DB, Noakes TD, Schneider C. Exercise-associated hyponatremia: A review. *Emerg Med (Fremantle)* 2001; 13: 17-27
42. Kolata G. Marathoners warned about too much water. *New York Times* 2005; B5
43. Frizzell RH, Lang GH, Lathan R. Hyponatremia and ultra-marathon running. *JAMA* 1986; 255:772-4
44. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 2005; 352:1550-6
45. Hew-Butler T, Almond C, Ayus JC. Consensus statement of the 1st International Exercise-associated Hyponatremia consensus development conference Cape Town, South Africa 2005 *J Sport Med*. 2005; 15:208-13
46. Stuempfle KJ, Lehmann DR, Case HS, et al. Hyponatremia in a cold weather ultraendurance race. *Alaska Med* 2002; 44(3):51-5
47. American College of Sport Medicine, American Dietetic Association; Dietitians of Canada. Joint Position Statement: nutrition and athletic performance. *Med Sci Sport Exerc* 2000; 32:2130-45
48. Almond C, Shin AY, Fortescue E. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 2005; 352: 15
49. Ayus MD, Arieff A, Moritz MD. Hyponatremia in marathon runners. *N Engl J Med* 2005; 353:4
50. Noakes TD. sodium ingestion and the prevention of hyponatraemia during exercise. *Br J sports Med* 2004; 38:790-3
51. Sharwood K, Collins M, Goedecke J, et al. Weight changes, sodium levels, and performance in the South African Ironman Triathlon. *Clin J Sport Med* 2002; 12:391-9
52. Speedy DB, Rogers IR, Noakes TD, et al. Exercise-induced hyponatremia in ultradistance athletes is caused by inappropriate fluid retention. *Clin J Sport Med* 2000; 10:272-8
53. Robinson TA, Hawley JA, Palmer GS, et al. Water ingestion does not improve 1-h cycling performance in moderate ambient temperatures. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995; 71:153-60
54. Glace B, Murphy C, McHugh M. Food and fluid intake and disturbances in gastrointestinal and mental function during an ultramarathon. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2002; 12:414-27
55. Noakes TD, Sharwood K, Speedy D, et al. Three independent biological mechanisms cause exercise-associated hyponatremia: Evidence from 2,135 weighed competitive athletic performances. *PNAS* 2005; 20:102-51
56. Noakes TD, Sharwood K, Collins M et al. The dipsomania of great distance: Water intoxication in an Ironman triathlete. *Br J Sports Med* 2004; 38:E16
57. Dugas JP. Sodium ingestion and hyponatremia: Sports drinks do not prevent a fall in serum sodium concentration during exercise. *Br J Sports Med* 2006; 40:372
58. Fowkes Godek S, Bartolozzi AR, Godek JJ. Sweat rate and fluid turnover in American football players compared with runners in a hot and humid environment. *Br J Sports Med* 2005; 39:205-11
59. Sawka MN, Burke LM, Eichner ER, et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand: exercise and fluid replacement. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(2):377-90

60. Stuenkel KJ. Esercizio associata iponatremia durante gli sport invernali. *Phys Sportsmed* 2010; 38:101-6
61. Maughan RJ. Fluid replacement requirements in soccer. *J Sports Sci* 1994; 12:29
62. Mountain SJ, Coyle EF. Fluid ingestion during exercise increases skin blood flow independent of increases in blood volume. *J Appl Physiol* 1992; 73:903
63. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 2005; 352:1550-6
64. Wharam PC, Speedy DB, Noakes TD, et al. NSAID use increases the risk of developing hyponatremia during an Ironman triathlon. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(4):618-22
65. Page AJ, Reid SA, Speedy DB, et al. Exercise-associated hyponatremia, renal function, and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in an ultraendurance mountain run. *Clin J Sport Med* 2007; 17(1):43-8
66. Nagashima K, Wu J, Kavouras SA, et al. Increased renal tubular sodium reabsorption during exercise-induced hypervolemia in humans. *J Appl Physiol* 2001; 91:1229-36
67. Siegel AJ. Exercise-associated hyponatremia: role of cytokines. *Am J Med* 2006; 119:S74-8
68. Siegel AJ, Verbalis JG, Clement S, et al. Hyponatremia in marathon runners due to inappropriate arginine vasopressin secretion. *Am J Med* 2007; 120:461.e11-e7
69. Hillman AR, Vince RV, Taylor L, et al. Exercise-induced dehydration with and without environmental heat stress results in increased oxidative stress. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; 36:698-706
70. Waskiewicz Z, Klapcinka B, Krepa ES, et al. Acute metabolic responses to a 24 h ultra marathon race in male amateur runners. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112:1679-88
71. Bruce CR, Dyck DJ. Cytokine regulation of skeletal muscle fatty acid metabolism: effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287:616-21
72. Pedersen BK. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; 88:1379-1406
73. Bennermo M, Held C, Stemme S, et al. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? *Clin Chem* 2004; 50:2136-40
74. Edelman IS, James AH, Baden H, et al. Electrolyte composition of bone and the penetration of radiosodium and deuterium oxide into dog and human bone. *J Clin Invest* 1954; 33:122-31
75. Titze J, Bauer K, Schaffhuber M, et al. Internal sodium balance in DOCA-salt rats: A body composition study. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F793-F802.
76. Hew TD, Chorley JN, Cianaca JC, et al. The incidence, risk factors and clinical manifestations of hyponatremia in marathon runners. *Clin J Sport Med* 2003; 13:41-7
77. Shafiee MA, Charest AF, Cheema-Dhadli S, et al. Defining conditions that lead to the retention of water: The importance of the arterial sodium concentration. *Kidney Int* 2005; 67: 613-21
78. Casa DJ. USATF Self-Testing Program for Optimal Hydration, 2003. Available at: <http://www.usatf.org/groups/Coaches/library/hydration/USATFSelfTestingProgram-ForOptimalHydration.pdf>. Accessed September 9, 2006
79. Convertino VA, Armstrong LE, Coyle EF, et al. American College of Sports Medicine position stand: exercise and fluid replacement. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28:R1-7
80. British Journal of General Practice. The danger of water intoxication in endurance sports. July 2006
81. Noakes TD. Fluid replacement during marathon running. *Clin J Sport Med* 2003; 13:309-18
82. Coyle EF. Fluid and fuel intake during exercise. *J Sports Sci* 2004; 22:39-55
83. Montain SJ, Latzka WA, Sawka MN. Fluid replacement recommendations for training in hot weather. *Mil Med* 1999; 164:502-8
84. Twerenbold R, Knechtle B, Kakebeeke TH, et al. Effects of different sodium concentrations in replacement fluids during prolonged exercise in women. *Br J Sports Med* 2003; 37:300-3
85. Ayus JC, Olivero JJ, Frommer JP. Rapid correction of severe hyponatremia with intravenous hypertonic saline solution. *Am J Med* 1982; 72:43-8
86. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med* 1987; 317:1190-5
87. Ayus JC, Arieff A, Moritz ML. Hyponatremia in marathon runners. *N Engl J Med* 2005; 353:427
88. Palm C, Pistrosch F, Herbrig K, et al. Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119:S87-S92
89. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006; 69:2124-213
90. Arai Y, Fujimori A, Sasamata M, et al. New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: research and development of conivaptan hydrochloride (SYM087), a drug for the treatment of hyponatremia. *J Pharmacol Sci* 2009; 109:53-9